

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
ESCUELA DE POSTGRADO
SECCIÓN DE MEDICINA



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

**"LAS APOLIPOPROTEÍNAS COMO ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR EN HEMODIALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL
ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. 2008"**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
DOCTOR EN CIENCIAS DE LA SALUD.**

MG. NÉSTOR HERMINIO PURIZAGA IZQUIERDO

PIURA – 2009

UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA
ESCUELA DE POSTGRADO
SECCIÓN DE MEDICINA



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
TESIS

**“LAS APOLIPOPROTEÍNAS COMO ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD
CARDIOVASCULAR EN HEMODIALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL
ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. 2008”**

LOS SUSCRITOS DECLARAMOS QUE EL PRESENTE TRABAJO DE
TESIS ES ORIGINAL, EN SU CONTENIDO Y FORMA

.....
MG.NESTOR PURIZAGA IZQUIERDO

.....

DR. MANUEL PURIZACA BENITES

DEDICATORIA

A Dios, por haberme dado a mis padres y hermanos.

A mi esposa e hijos por haberme hecho padre.

RECONOCIMIENTOS

A los trabajadores del Departamento de Patología Clínica del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo EsSalud.

A los Profesores y Directivos de la Escuela de Post Grado de la Universidad Nacional de Piura

© Néstor Herminio Purizaga Izquierdo 2009

Todos los derechos reservados

RESUMEN

“LAS APOLIPOPROTEÍNAS COMO ÍNDICE DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN HEMODIALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. 2008”.
PRESENTADA. 2009.

NESTOR HERMINIO PURIZAGA IZQUIERDO. GRADO DE BACHILLER EN MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. MAGISTER EN DOCENCIA
UNIVERSITARIA. UNIVERSIDAD CESAR VALLEJO.

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal sometidos a hemodiálisis, presentan alteraciones en el metabolismo lipídico, lo cual favorece la formación y progresión de la placa ateromatosa con aumento de riesgo de Enfermedad Cardiovascular. Con el objetivo de responder a la interrogante: ¿Cuál es el valor diagnóstico de los niveles de apolipoproteínas como índice de riesgo cardiovascular en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008?. Se estudiaron treinta pacientes hemodializados durante los meses de Enero a Diciembre de 2008, sus edades fluctuaron entre 40 y 70 años, de sexo masculino y femenino y que voluntariamente optaron por participar en el estudio y que se realizaron los controles de apolipoproteínas. Los instrumentos aplicados fueron una entrevista semiestructurada, que constaba de datos de: filiación, frecuencia de hemodiálisis y de síntomas cardiovasculares; y un formulario que contenía información general del paciente hemodializado, los niveles de apolipoproteínas registrados cada cuatro meses, estudios radiológicos, electrocardiográficos y cateterismo que se hubieran realizado. De un total de 30 hemodializados, 4 (13,33%) presentaron complicaciones cardiovasculares. El promedio del indicador ApoA/ApoB en pacientes con complicaciones cardiovasculares fue de 1,22 (menor que el esperado 1,6 y cercano a 1,1) y 2,09 entre los que no presentaron complicaciones CV. El promedio general fue de 1,66. Se concluye que los niveles de apolipoproteínas estuvieron en valores adecuados. La incidencia de Enfermedad Cardiovascular en pacientes hemodializados fue baja. Existió relación entre los niveles de Apolipoproteínas y Enfermedad Cardiovascular en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.

PALABRAS CLAVE:

Hemodiálisis.

Complicaciones cardiovasculares.

Apolipoproteínas.

ABSTRACT

APOLIPOPROTEINS AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN HAEMODIALYSED PATIENTS OF THE “HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO”. 2008

Haemodialysed patients with End-Stage Renal Disease (ESRD) show changes in the lipid metabolism. This alteration can trigger the new formation or progression of the atheromatous plaques and therefore, increasing the risk of suffering a cardiovascular disease. The aim of this study was to determine the diagnostic value of apolipoproteins as risk factor to development cardiovascular disease. Thirty patients between 40 and 70 years old and independently to their gender were included in this study, which took place between January and December 2008. An interview was used to obtain general data, such as frequency of dialysis and cardiovascular symptoms. Also, a chart was used to register the four-monthly apolipoprotein levels, Chest X-rays, EKGs and the results of any cardiac catheterization if performed. In our sample (N= 30), 13,33% of patients (n=4) develop cardiovascular complications. The mean ApoA/ApoB rate registered in all these patients was 1,66. This rate decreased to 1,22 when was analysed just in patients who developed cardiovascular complications. This figure was lower than the expected one (1,66) and very close to 1,1. In contrast, the mean ApoA/ApoB rate registered in patients who didn't develop complications was 2,09. As a conclusion, it can be said that the levels of Apolipoproteins found in these haemodialysed patients were in normal range and that the incidence of cardiovascular disease in this population was low. Also, a significant relation was found between the levels of apolipoproteins and cardiovascular disease.

Keywords:

Haemodialysis.

Cardiovascular disease.

Apolipoproteins.

INDICE

	PG.
RESUMEN	
INDICE DE CONTENIDO	
I.- INTRODUCCION	1
II.- MARCO TEORICO	4
III.- CONTROL SEMÁNTICO O GLOSARIO	18
IV.- OBJETIVOS	20
V.- DISEÑO METODOLÓGICO	21
VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	56
ANEXOS	59

INDICE DE TABLAS

	Pg.
Tabla N° 01.- Etiología de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	25
Tabla N°02.- Clasificación según Sexo, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Chiclayo. Enero-Diciembre 2008	26
Tabla N°03.- Clasificación según grupos etéreos, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	27
Tabla N°04.- Clasificación según tiempo en hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	28
Tabla N°05.- Clasificación según frecuencia de hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	29
Tabla N°06.- Rangos de Apoliproteínas establecidos como adecuados, para los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	30
Tabla N° 07.- Porcentaje de pacientes hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares, en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	31
Tabla N° 08.- Valores promedio del índice de riesgo ateromatoso (ApoA/ApoB), en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	32
Tabla N°09.- Tipo de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	33
Tabla N°10.- Relación entre Índice ApoA/ApoB y presencia de complicaciones cardiovasculares, en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.	34
Tabla N°11.- Valores Diagnósticos del Índice ApoA/ApoB, en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero- Diciembre 2008	35
Tabla N°12.- Valoración de Riesgo del Índice ApoA/ApoB, en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero- Diciembre 2008	36

INDICE DE FIGURAS	Pg.
Figura N° 01.- Etiología de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	25
Figura N° 02.- Clasificación según Sexo de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo Chiclayo 2008	26
Figura N° 03.- Clasificación según grupos etáreos, de los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	27
Figura N°04.- Clasificación según tiempo en hemodiálisis, de los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	28
Figura N°05.- Clasificación según frecuencia de hemodiálisis, de los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	29
Figura N°06.- Rangos de Apoliproteínas establecidos como adecuados, para los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	30
Figura N° 07.- Porcentaje de pacientes hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares, en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	31
Figura N° 08.- Valores promedio del indice de riesgo ateromatoso (ApoA/ApoB), en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	32
Figura N°09.- Tipo de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	33
Figura N° 10.- Relación entre Indice ApoA/ApoB y presencia de complicaciones cardiovasculares, en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008	34
Figura N° 11. Valores Diagnósticos del Indice ApoA/ApoB, en hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero- Diciembre 2008.	35

I.- INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) sometidos a hemodiálisis, presentan alteraciones en el metabolismo lipídico debido al deterioro de su función renal y al mismo procedimiento hemodialítico. Estas complicaciones favorecen la formación y progresión de la placa ateromatosa, con aumento del riesgo de ser afectados por Enfermedad Cardiovascular.

En el mundo, la Insuficiencia Renal Crónica Terminal que conlleva a la diálisis, es la décimo segunda causa de muerte. En el año dos mil existían aproximadamente 1'400,000 dializados, entre los cuales las complicaciones cardiovasculares representaban cerca de la mitad de los fallecimientos.

En Estados Unidos de Norteamérica las complicaciones cardíacas representan el 47,2% de las muertes en IRCT, seguidas de las infecciosas con 15,5%, la Enfermedad Vascular Cerebral con un 6,1% y el resto debido a múltiples etiologías. En Argentina las causas de muertes en IRCT son: Cardíacas en un 42,6%, Infecciosas 20,6% y Enfermedad Vascular Cerebral 11,9%. En Perú, la Enfermedad Cardiovascular con un 30%, Enfermedad Vascular Cerebral 30%, Hepatitis 25% e Infecciones 15%.¹

Los mecanismos que conllevan a las complicaciones cardiovasculares en la IRCT radican en la profunda desregulación del metabolismo de lípidos, lipoproteínas y una altísima tendencia a la aterogenicidad plasmática. Este desorden lipídico está asociado con

una serie de factores de riesgo tales como inflamación, estrés oxidativo, Hipertensión Arterial, disfunción endotelial, resistencia a la insulina y calcificación endovascular (promueve la aterosclerosis).²

En el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo se realiza hemodiálisis, es importante el control y la prevención de este tipo de complicaciones cardiovasculares. Hasta el momento se utiliza el perfil lipídico como parámetro para descartar el riesgo ateromatoso, pero es necesario tener valores más precisos, confiables y específicos; que permitan el seguimiento de los pacientes, como son las apolipoproteínas.

Ante esta realidad, en la práctica se esbozó la siguiente interrogante:

¿Es útil la medición de los niveles de apolipoproteínas como indicadores de riesgo cardiovascular en hemodializados?

Así mismo desde el punto de vista científico se planteó la pregunta:

¿Cuál es el valor diagnóstico de los niveles de apolipoproteínas como indicadores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular en hemodializados?

El estudio fue novedoso pues trató de demostrar que los dosajes de apolipoproteínas, son de mayor utilidad que la medición de colesterol total, sus fracciones lipoproteicas, así como de triglicéridos. Consideró a las apolipoproteínas A-I y B como indicadores superiores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular, que el dosaje de lípidos totales conocido como “perfil lipídico”. La utilidad práctica fue que permitió estandarizar un buen parámetro de control, para comparar los hallazgos con los de otros

centros asistenciales que controlan hemodializados.

La investigación fue factible, porque estudió un grupo de pacientes que se controlaban en forma continua y tuvieron una evaluación constante; sometidos a hemodiálisis periódicamente y se les indicó análisis de lípidos. El Hospital contó con equipos automatizados con capacidad de detectar niveles de apolipoproteínas. La Institución (representada por sus gerencias y jefaturas), estuvo interesada en encontrar un indicador de calidad y de menor costo. Por otro lado, los episodios de eventos cardiovasculares fueron registrados en las Historias Clínicas y encontramos información estadística en la Oficina de Epidemiología.

La parte ética radicó en que los pacientes no tuvieron daño colateral ni fueron sometidos a riesgo alguno, ya que en la misma muestra que se tomó para el dosaje de niveles lipídicos, se determinaron niveles de apolipoproteínas (previa información de los objetivos del estudio y la solicitud del Consentimiento Informado). El Hospital autorizó mediante la Oficina de Capacitación e Investigación, con el proveído favorable del Gerente de la Red Asistencial Lambayeque, emitido posterior a la opinión del Comité de Ética e Investigación.

II.- MARCO TEÓRICO

Los lípidos causantes de la Enfermedad Cardiovascular tienen la siguiente clasificación:

Lipoproteínas: Fracciones lipídicas más importantes. Al ser los triglicéridos y el colesterol totalmente insolubles en la sangre (que es fundamentalmente agua), entonces para poder ser transportados en el torrente circulatorio desde el intestino y el hígado a otros tejidos, deben ser empaquetados en lipoproteínas solubles. Las lipoproteínas son partículas esféricas que contienen un núcleo hidrofóbico, rodeado de un núcleo hidrófilo (hidrosoluble) en su mayor parte formado por proteínas. La densidad de las lipoproteínas varían con la proporción de proteínas y el tipo de lípido presente.

Existen diferentes tipos de lipoproteínas, a continuación se detallan:

Lipoproteína de alta densidad (HDL).- Tiene la capacidad de eliminar el colesterol de los tejidos y devolverlo al hígado para su excreción, es capaz de ofrecer protección frente a la acumulación de colesterol en las arterias. Supone el 25% del colesterol plasmático total.

Lipoproteína de baja densidad (LDL).- Es el principal portador de colesterol en la sangre, representa alrededor del 75% del colesterol plasmático total y es la lipoproteína más importante como causante de Enfermedad Cardiovascular. Cifras elevadas dan lugar a la acumulación de lípidos en las paredes de los vasos sanguíneos.

Lipoproteína de muy baja densidad (VLDL).- Se produce en el hígado, es

la principal portadora de triglicéridos endógenos (de origen distinto a la dieta) y de colesterol sintetizado en el hígado hacia los tejidos periféricos; donde son liberados para proporcionar la energía necesaria para el metabolismo celular.

Quilomicrones.- Lipoproteínas de mayor tamaño producidas por el intestino después de una comida. Juegan un papel importante en la transferencia de los lípidos de la dieta, desde el intestino delgado al torrente circulatorio y en última instancia a los lugares de utilización y almacenamiento. Los quilomicrones son los portadores principales de los triglicéridos.

Lipoproteína de densidad intermedia (IDL).- Principal producto de degradación de quilomicrones y VLDL, están implicados en el reciclaje de colesterol por el hígado además de la formación de LDL en sangre. Las partículas LDL, IDL y VLDL son lípidos aterogénicos (están involucrados en el desarrollo de aterosclerosis), mientras que las HDL son cardioprotectores.³

Apolipoproteínas: Parte proteica hidrosoluble, estabilizan la estructura de la lipoproteína permitiendo que el colesterol y los triglicéridos insolubles en el agua, sean transportados en el torrente circulatorio. Las apolipoproteínas son también reguladores importantes del metabolismo de los lípidos. Existen cinco tipos principales de apolipoproteínas clasificados con las letras "A" hasta la "E", a veces con subtipos adicionales designados por números romanos como Apo A-I y Apo C-II. La mayoría se fabrican en el hígado o en el intestino.

Apolipoproteína A (Apo A).- Se encuentra principalmente en las HDL y sus niveles elevados se asocian con un menor riesgo de Cardiopatía Coronaria. Los estudios sugieren que Apo A-I podría ser mejor marcador de Cardiopatía Coronaria en comparación con las cifras de colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y Apolipoproteína B.

Apolipoproteína B (Apo B).- Se encuentra en todas la lipoproteínas excepto las HDL, los niveles aumentados de Apo B se asocian directamente con las lipoproteínas aterógenas (VLDL, IDL, LDL) y con un mayor riesgo de Cardiopatía Coronaria. La presencia de Apo B parece ser un mejor indicador de riesgo de que las propias cifras de LDL.

Apolipoproteína C (Apo C).- Se encuentra principalmente en las VLDL y los quilomicrones. La Apo C-II es un activador importante de la lipasa lipoproteica (enzima que degrada los lípidos) y una deficiencia en esta apolipoproteína da lugar a la acumulación de quilomicrones y niveles altos de triglicéridos.

Apolipoproteína D (Apo D).- Se encuentra únicamente en los HDL, pero aún no ha sido identificado su papel.

Apolipoproteína E (Apo E).- La Apo E tiene funciones como el transporte de triglicéridos al hígado, de triglicéridos y el colesterol de la dieta como parte de los quilomicrones.⁴

Aunque su determinación en la práctica clínica no es frecuente, la cantidad de apolipoproteínas que circulan en la sangre está directamente relacionadas con las cifras de lipoproteínas correspondientes, en

consecuencia pueden ser un factor importante de predicción de riesgo de aterosclerosis y de Cardiopatía Coronaria. Por ejemplo unos valores elevados de Apo A-I se asocian con un aumento de las concentraciones de HDL, que a su vez se relaciona con un menor riesgo de aterosclerosis. Además se ha sugerido que la Apo B es mejor marcador que el colesterol total o LDL, porque refleja con mayor exactitud la presencia de todas la lipoproteínas aterógenas y pueden ser un factor predictor de riesgo más útil de Cardiopatía Coronaria.⁵

A pesar de ello, se sigue haciendo hincapié en que LDL colesterol es la diana primaria del tratamiento y las directrices tanto estadounidenses como europeas, continúan centrando su atención en la reducción de las cifras de LDL colesterol. Los objetivos correspondiente para la Apo B total son de menos de 1,30 Gr/L en pacientes asintomáticos, así como menor de 0,99 Gr/L en pacientes con riesgo elevado.⁶

La Insuficiencia Renal Crónica *per se*, afecta primariamente el metabolismo de la lipoproteína de alta densidad (HDL) y triglicéridos; reduciendo la concentración de Apolipoproteína A (Apo A-I y Apo A-II). La depuración de LDL, de VLDL y de quilomicrones están alterada, por tanto aumentan sus niveles plasmáticos. Esto está acompañado por un significativo incremento de Apolipoproteína C (Apo C-III) que es un potente inhibidor de la lipasa lipoproteica (enzima que cataliza VLDL y LDL).⁷

Estas alteraciones lipídicas pueden ser significativamente

modificada por varios factores incluyendo modalidades dialíticas (por ejemplo diálisis peritoneal y hemodiálisis), drogas que alteran lípidos (tales como sevelamer, inhibidores de calcio, esteroides, rapamicina, estatinas, fibratos y otros agentes). Así como la inflamación, mal nutrición y desórdenes hereditarios del metabolismo lipídico.

Por otro lado, la presencia concomitante de proteinuria da como resultado una alteración significativa de lipoproteínas. Un fenómeno similar se ha observado en pacientes en diálisis peritoneal crónica, con pérdida de proteínas simulando Síndrome Nefrótico. Es notorio que la inflamación presente en Insuficiencia Renal Crónica Terminal, disminuye la concentración proteica en el suero; promoviendo el stress oxidativo y aterosclerosis.⁸

Durante la última década se han hecho considerables avances, en la comprensión de las bases moleculares de los desórdenes de las lipoproteínas, en Enfermedad Renal Crónica; producto de las investigaciones en modelos animales de la Insuficiencia Renal y Síndrome Nefrótico. Se ha demostrado el mecanismo de alteración de la regulación del metabolismo HDL, Alipoproteína A-I y A-II. Concentraciones séricas de estas proteínas están significativamente reducidas en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Este fenómeno es debido en parte a la depresión de la expresión genética y la biosíntesis de dichas apolipoproteínas por parte del hígado, añadido a la hipoalbuminemia que está presente en la Insuficiencia Renal Crónica debido a la pérdida externa, malnutrición e inflamación.⁹

El colesterol libre reside en la superficie de la partícula lipoproteica. En circunstancias normales es esterificado tornándose hidrofóbico, gracias a la enzima Lecitin Colesterol Acil Transferasa (LCAT); obligando a su localización en el núcleo y limitando su depósito en la pared del vaso sanguíneo, facilitando su transporte en el torrente circulatorio. En animales de experimentación se ha observado que la deficiencia de LCAT es responsable en gran parte de la baja de HDL, porque puede acelerar la remoción y degradación de HDL inmaduro por el hígado y el riñón. La afección hepática contribuye a la reducción de Apo A-I y Apo-II, principales transportadores de HDL.¹⁰

En insuficientes renales crónicos se ha observado un cambio en la HDL transportadora de colesterol, que se transforma en HDL-triglicéridos. Proceso catalizado por la proteína transformadora de colesterol esterificado (CETP), elevada en este tipo de pacientes; contribuyendo a la disminución de HDL colesterol y elevación de triglicéridos.

La lipasa lipoproteica es esencial para la hidrólisis y depuración de los contenidos de los triglicéridos. El gen de expresión de dicha enzima y su actividad están significativamente reducidos en Enfermedad Renal Crónica y en proteinuria severa, aumentando triglicéridos. Las lipoproteínas ricas en triglicéridos como VLDL y quilomicrones, sirven como transportadores de lípidos del hígado e intestino hacia el músculo; para la producción de energía y hacia el tejido adiposo como depósito de calorías. En el lecho capilar del músculo esquelético, tejido adiposo y del miocardio, la lipasa lipoproteica cataliza la hidrólisis de triglicéridos

contenidos en la matriz de VLDL y quilomicrones. Por tanto su integridad funcional es esencial para la depuración plasmática de triglicéridos.

Estudios de laboratorio han revelado un control inadecuado del gen de expresión de la lipasa lipoproteica, así como la actividad de la misma en los tejidos ya mencionados. En ratas con Insuficiencia Renal Crónica se ha observado que el hiperparatiroidismo secundario es corresponsable de la baja en la regulación de la lipasa lipoproteica. Adicionalmente otros factores contribuyen a la reducción de su actividad, esto incluye una baja en la Apolipoproteína C, niveles altos de prebeta lipoproteína, resistencia a la insulina, aumento tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), disminución de actividad física.

La heparinización durante el proceso de hemodiálisis trae consigo una disminución en la ligazón de la enzima lipasa lipoproteica al endotelio y la degradación del receptor de la proteína. Todos estos factores intervienen en la patogénesis de hipertrigliceridemia y por tanto aumento de lipoproteína rica en triglicéridos.¹¹

En relación a la inducción de hipertrigliceridemia por parte de la IRCT, se ha investigado recientemente respecto a la expresión hepática de Acyl-CoA Diglycerol Acil-Transferasa (DGAT) y su papel en la síntesis de triglicéridos en ratas; revelando una baja regulación de la DGAT. Sin embargo la severa proteinuria (así como la posible pérdida de proteínas en la diálisis peritoneal), puede producir hipertrigliceridemia.¹²

La Hidroximetil Glutaril Coenzima A reductasa (HMG-COA) es la enzima que determina el catabolismo de colesterol hacia ácido grasos.

Cuando está presente la proteinuria sola o junta con la Insuficiencia Renal Crónica, trae como resultado una significativa falta de regulación del gen de HMG-COA reductasa y de su actividad enzimática. Este fenómeno puede ser la causa de la presencia de hipercolesterolemia, en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica mantenidos en diálisis peritoneal; en los que hay pérdida de proteínas (Síndrome Nefrótico).

La enzima intracelular Acyl-CoA Colesterol Acil Transferasa (ACAT), interviene en la esterificación del colesterol de los depósitos intracelulares y en la regulación de VLDL y quilomicrones por parte del hígado y del intestino. En el tejido vascular y renal la ACAT, juega un rol fundamental en la precipitación del colesterol; que representa la lesión inicial de aterosclerosis y glomeruloesclerosis. En IRCT esta enzima está elevada.¹³

Las partículas de LDL ricas en colesterol, son removidas de la circulación por receptores de LDL en el hígado y tejidos periféricos. La cantidad de dichos receptores hepáticos se encuentra alterada en animales con Insuficiencia Renal Crónica, debido a la glomeruloesclerosis severa y proteinuria grave; puede ser la base de la elevación severa de LDL, en pacientes con proteinuria grave.¹⁴

El riesgo de muerte debido a Enfermedad Cardiovascular, se incrementa en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. La observación epidemiológica que la mortalidad por Enfermedad Cardiovascular, está directamente relacionado con el colesterol sérico en la población dializada; ha llevado a tratar de disminuir los disturbios en el metabolismo

lipídico, para evitar la aterosclerosis en esta población. Es notorio que la oxidación y la inflamación, son el primer paso a la dislipidemia y la posterior aterogenecidad.¹⁵

La medición de los niveles plasmáticos de apolipoproteínas indican confiabilidad en riesgo cardiovascular, puede ser un indicador más fiable de Enfermedad Cardiovascular que los niveles de colesterol LDL. Anteriormente se medían las concentraciones de colesterol LDL, como principal indicador de riesgo de Enfermedad Cardiovascular y era el primer objetivo del tratamiento; pero actualmente el mejor índice de riesgo cardiovascular es la proporción Apo A-I/Apo B que la proporción convencional HDL/LHDL.

La concentración plasmática de Apo A-I se encuentra reducida un 15% y la concentración de Apo B incrementada 43%, en pacientes con Infarto de Miocardio; en comparación con la concentración de las mismas en individuos sanos. La relación Apo A-I/Apo B (relación entre apolipoproteínas anti-aterogénicas y aterogénicas) se encontró reducida, representando un valor discriminante entre personas con y sin riesgo cardiaco; con mayor evidencia y claridad que los parámetros clásicos lipídicos y lipoproteicos. Se ha confirmado la disminución moderada de Apo A-I y el incremento marcado y constante de los niveles de Apo B en pacientes que generalmente manifiestan complicaciones vasculares.

La evaluación de apolipoproteínas en pacientes sujetos a una angiografía coronaria, indica la existencia de una fuerte correlación de los valores de Apo A-I y Apo B; como el marcador coronario que refleja un

deterioro del sistema arterial. La relación Apo A-I/Apo B no debe usarse únicamente para identificar sujetos con riesgo coronario, sino también como índice importante de la severidad y progreso de la enfermedad aterosclerótica. Otras evaluaciones de apolipoproteínas que se han adicionado a las clásicas determinaciones de Apo A-I y Apo B durante años, son los análisis del Apo A-II y Apo E pero hasta el momento no existe una correlación de resultados para definir un riesgo cardiovascular¹⁶

El índice Apo A-I/Apo B se considera normal en cifras superiores a 1,6. Cifras menores a 1,1 otorgan un riesgo coronario dos veces mayor. La relación disminuye un 40% en pacientes con Infarto de Miocardio y ayuda a discriminar a los que presentan riesgo coronario con progreso de la Enfermedad Aterosclerótica.¹⁷

Investigaciones realizadas en Suecia y Noruega que incluyeron 175,553 pobladores entre hombres y mujeres, estuvieron dirigidas a medir niveles de colesterol, triglicéridos y Apolipoproteínas B y A-I. Todos los exámenes sanguíneos se realizaron entre 1985 a 1989 y de 1990 a 1996. El estudio incluyó 98,722 hombres (promedio de edad de 47 años) y a 76,831 mujeres con un promedio de 49 años. Después de cinco años, se utilizaron los certificados de defunción para precisar en cada participante si murió por ataque al corazón y determinar si los niveles de Apo B y Apo A-I, eran mejores predictores de ataque cardíaco fatal que LDL colesterol alto, triglicéridos altos y HDL bajos.

El análisis de los datos sugiere que niveles altos de Apo B reflejan

aumento del riesgo de ataque cardíaco fatal, comparado con aquellas personas que habían tenido niveles altos de LDL colesterol. Actualmente, el incremento de LDL es un predictor de riesgo de ataque cardíaco. Pero en este estudio muchas personas con LDL normal o bajo presentaron mayor riesgo de ataque cardíaco, episodio relacionado con niveles altos de Apo B.

Estos resultados sugieren que niveles altos de Apo B, pueden ser el indicador más potente de riesgo de ataque cardíaco. Los datos también muestran que niveles altos de Apo A-I fueron factores protectores. Sin embargo, las guías clínicas de alteraciones del colesterol están basadas en niveles de HDL y no consideran niveles de Apo A-I. Las investigaciones también encontraron que el índice Apo A-I/Apo B estaba fuertemente relacionado con el riesgo de ataque cardíaco fatal. El Dr. Goran Walldiurs autor del estudio calificó esta relación entre Apo A-I y Apo B, estadísticamente como un predictor más potente de riesgo de ataque cardíaco que HDL y LDL colesterol.¹⁸

Una cohorte de 15,632 mujeres norteamericanas de 45 años en promedio (rango de 48 a 59 años), fueron incluidas entre Noviembre 1992 y Julio 1995 con el objetivo de comparar directamente la utilidad clínica de colesterol total, LDL, HDL, Apo A-I, Apo B100 y PCR de alta sensibilidad. Así como Apo B 100/Apo A-I y Apo B-I/HDL, como predictores, de futuros eventos cardiovasculares.

Todas las participantes fueron seguidas después de un período de diez años para detectar la ocurrencia de futuros eventos cardiovasculares,

concluyendo que las fracciones de LDL y el índice colesterol total/ HDL fueron buenos indicadores. Aunque las fracciones de apolipoproteínas fueron mejores en la predicción de eventos cardiovasculares futuros y más convenientes que la medida de todos los niveles lipídicos.¹⁹

En La Habana Cuba se estudiaron concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, Apo A-I y Apo B en 101 pacientes con IRCT en hemodiálisis periódica; comparándose con 50 sujetos controles. En el primer grupo los niveles de lípidos incrementados coincidieron con aumento en la concentración de Apo B y disminución de Apo A. No se hallaron diferencias atribuibles a la presencia de Enfermedad Cardiovascular, ni correlación con el tiempo en hemodiálisis.²⁰

En México se realizó un estudio en 40 hemodializados, 64 transplantados y un grupo control de 77 pacientes. En el primer grupo la alteración más frecuente fue la hipoalfalipoproteinemia, seguida de exceso de lipoproteínas aterogénicas y en menor frecuencia la hipercolesterolemia.²¹

En Corrientes Argentina estudiaron a 153 pacientes con IRCT en hemodiálisis (59 mujeres y 94 hombres), con un promedio de 54 años. Los que utilizaron membranas dialíticas de alta permeabilidad (polisulfone, triacetato de celulosa), redujeron la producción de factores inflamatorios y de lipasa lipoproteica. El 34% presentaban alteraciones en niveles de lípidos como la hipertrigliceridemia.²²

En un estudio prospectivo y descriptivo realizado en el Hospital "Comandante Pinares" en San Cristóbal, Pinar del Río en pacientes con

Insuficiencia Renal Crónica en diálisis; entre Enero del 2002 a Diciembre 2003. Se encontró que entre las complicaciones cardiovasculares la Cardiopatía Isquémica representó el 34,6% y el Edema Agudo de Pulmón el 19,2%. En el año 2003 la mortalidad de origen cardiovascular, fue la responsable de la mitad de muerte de los pacientes en diálisis y las causas fueron la Hipertrofia Ventricular Izquierda y la Cardiopatía Isquémica o la combinación de éstas.²³

El trabajo realizado en el 2002 por el pionero de la hemodiálisis en Perú, el Dr. Piazza; señala que requieren dializarse pacientes en una tasa de 300 por millón de habitantes (para una población de 25,6 millones de habitantes). En EsSalud se dializan 3531 pacientes con IRCT (95% de todos los pacientes del Perú), de los cuales 3048 en hemodiálisis y 473 en Diálisis Peritoneal; el 5% restante (150) se dializa en seguros privados.²⁴

Para el 2003 el Ministerio de Salud del Perú reportó una tasa de 166 pacientes con IRCT por millón (para una población de 27,5 millones de habitantes), de los cuales el 86% están en hemodiálisis. Con un promedio de gasto de 594 dólares por cada uno, siendo las principales causas Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus y Glomerulonefritis primaria.²⁵

A Diciembre del 2006, EsSalud controlaba 5657 pacientes en hemodiálisis y 947 en DPAC (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua).²⁶

En un trabajo descriptivo y transversal realizado en el 2002 en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Nacional Sur Este EsSalud Cusco, se

controlaron 40 pacientes hemodializados para determinar mediante ecocardiografía la Hipertrofia Ventricular. Concluyendo que estaba presente en un 75% y en la tercera parte de los casos estaba asociada con Hipertensión Arterial.²⁷

Se sostiene que para un control efectivo de los hemodializados, el índice Apolipoproteína A-I/Apolipoproteína B es el más adecuado; pues su medición y cálculo son más prácticos y menos costosos que el dosaje de lípidos. Si se llegara a estandarizar en la Seguridad Social de nuestro país, representaría un gran avance para trabajos de investigación multicéntricos en los diferentes hospitales de la Institución. Además permitiría un mejor seguimiento de pacientes hemodializados y podría ser un buen marcador pronóstico de las complicaciones cardiovasculares.

El autor realizó la tesis para optar el Título de Especialista en Patología Clínica: "Niveles lipídicos en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica y hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo EsSalud. Julio-Diciembre 2003". Un estudio de tipo descriptivo transversal, en el que no se encontraron cambios significativos en los niveles de colesterol y sus fracciones, así como en los triglicéridos. A diferencia de las apolipoproteínas, que sí estaban alteradas sobre todo en hemodializados. Por lo tanto propuso a la fracción Apo A/Apo B como un mejor indicador para la prevención de riesgo cardiovascular, en este tipo de pacientes que requieren un control y seguimiento continuo²⁸.

III.- CONTROL SEMÁNTICO (GLOSARIO)

Lipoproteína aterogénica: Lipoproteína de muy baja densidad que tiene la posibilidad de depositarse en la capa íntima del vaso sanguíneo, para producir la placa ateromatosa.

Niveles de apolipoproteínas: Valores cuantitativos de las proteínas constituyentes de la molécula grasa, expresada en gramos por litro de plasma circulante; determinados en el laboratorio mediante anticuerpos específicos.

Índice ateromatoso: Fracción resultante de dividir los niveles de Apolipoproteína A entre Apolipoproteína B, que para ser considerado sin riesgo de aterosclerosis debe ser mayor de 1,6.

Enfermedad Cardiovascular: Patología localizada en el corazón o en los vasos sanguíneos dentro de las que tenemos al Infarto Agudo de Miocardio, Edema Pulmonar, Insuficiencia Cardíaca, Accidente Cerebrovascular o Vasculopatía Periférica.

Riesgo cardiovascular: Probabilidad que tienen los hemodializados de presentar complicaciones cardíacas o vasculares periféricas, durante el período en el que se le indica tratamiento hemodialítico.

Hemodializados: Paciente con Insuficiencia Renal Crónica Terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal, mediante hemodiálisis realizada durante un tiempo menor de diez años

Frecuencia de hemodiálisis: Cantidad de veces por semana en que el paciente es sometido al procedimiento hemodialítico.

Tiempo en hemodiálisis: Número de años en que el paciente es sometido a hemodiálisis como terapia para la Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

IV.- OBJETIVOS

GENERAL:

- ❖ Evaluar el valor diagnóstico de los niveles de apolipoproteínas como indicadores de riesgo de Enfermedad Cardiovascular, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.

ESPECÍFICOS:

- ❖ Medir los niveles de apolipoproteínas, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.
- ❖ Determinar la incidencia de Enfermedad Cardiovascular, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.
- ❖ Establecer la relación entre los niveles de apolipoproteínas y Enfermedad Cardiovascular en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.

V.- DISEÑO METODOLÓGICO

El Tipo de Estudio fue Descriptivo, Cuantitativo, Prospectivo. Se describen fenómenos susceptibles de cuantificarse. Los datos fueron registrándose a lo largo del año del estudio.

Las siguientes variables fueron consideradas:

Hemodializados.- Tuvo como indicadores la frecuencia hemodiálisis y la cantidad de años que se dializaba.

Riesgo Cardiovascular.- Utilizó indicadores tales como niveles de apolipoproteínas, alteraciones en el electrocardiograma (EKG), ecocardiografía y en la radiografía de tórax; así como síntomas relacionados con episodio cardiovascular.

En cuanto al Área de Estudio y al Marco Espacial, el trabajo se realizó en la Región Lambayeque, en la Provincia de Chiclayo. La Institución fue el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo-EsSalud (Centro de Hemodiálisis y en el Departamento de Patología Clínica). Ejecutado de Enero a Diciembre de 2008.

El universo estuvo constituido por pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (140). La selección de la muestra fue por conveniencia y los criterios de inclusión fueron: los hemodializados entre 40 y 70 años, sexo masculino y femenino, que voluntariamente optaron por participar en el estudio y que se realizaron los controles de apolipoproteínas. Los criterios de exclusión: los hemodializados en grupos etáreos fuera de los rangos señalados y que

no autorizaron su inclusión en el estudio.

Para la determinación del tamaño muestral, se utilizó la siguiente

Fórmula:

$$n = \frac{Z^2 P (1-P)}{d^2}$$

P	0,45
1-P	0,55
Z	1,96
d	0,18

Considerando que de la proporción media de personas hemodializadas que pueden presentar riesgo cardiovascular sea de 45%, entonces $P=0,45$. Por tanto la probabilidad que no ocurra algún evento cardiovascular será 55%.

$$Q = (1-P) = 0,55.$$

Para el presente estudio el nivel de error α se tomó como 5% (0,05).

Se asumió que la distribución de eventos cardiovasculares en hemodializados fue de manera normal, usando $Z = \alpha/2 = 1,96$.

El nivel de precisión $d=0,18$.

Entonces $n=30$.

Las fuentes utilizadas fueron las Historias Clínicas y el Sistema de Gestión Hospitalaria de EsSalud. El método de recolección de datos fue observacional sistémica, se realizó a lo largo de un año. Los instrumentos aplicados fueron una entrevista estructurada, que fue llenada por el médico nefrólogo o residente de nefrología, previa capacitación de los objetivos del estudio. Incluía datos de filiación, frecuencia de hemodiálisis y síntomas cardiovasculares. Se utilizó un formulario de recolección de datos que contenía información general del paciente hemodializado, sus niveles de apolipoproteínas registrados cada cuatro meses, estudios radiológicos, electrocardiográficos y cateterismo que se hubieran

realizado.

En cuanto a los procedimientos: posterior a la aprobación del proyecto por la Escuela de Post Grado de la Universidad Nacional de Piura, se solicitó a la Gerencia de la Red Asistencial de Lambayeque de EsSalud, la autorización de la ejecución del mismo; acompañando una copia del proyecto a la Oficina de Capacitación e Investigación del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Se realizó una reunión con los médicos del Centro de Hemodiálisis y del Departamento de Patología Clínica de dicho nosocomio para exponer los objetivos del proyecto. A continuación se distribuyó entre los pacientes seleccionados el consentimiento informado para solicitar su autorización de inclusión en el estudio.

Luego se adjuntó a la Historia Clínica de los hemodializados, la entrevista con los datos clínicos. En el Departamento de Patología Clínica el formulario de recolección de datos de laboratorio, donde se registraron los niveles de apolipoproteínas calculados.

Las muestras sanguíneas fueron centrifugadas para obtener el suero y proceder a medir los niveles de apolipoproteínas, en el equipo Analizador automatizado Bioquímico (Hytachi 917), utilizando el método de detección de anticuerpos anti-apolipoproteína (inmunoturbidimetría) con reactivo estandarizado. La programación de la prueba y la inclusión de las muestras fue llevado a cabo por el mismo Tecnólogo Médico, realizándose dosajes cada cuatro meses.

Se practicaron estudios radiológicos, ecográficos,

electrocardiográficos y cateterismo cardíaco a los hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares. Los resultados fueron registrados en la Historia Clínica, por los médicos tratantes: nefrólogo y otros especialistas que se interconsultaron.

Después del año se realizaron la tabulación y el análisis de los datos, para la presentación del informe final a la Escuela de Post Grado de la Universidad Nacional de Piura. En relación al tratamiento de la información y al plan de tabulación, los datos se codificaron en tablas y graficados en figuras. Contenían cifras relacionados con los promedios de los niveles de apolipoproteínas, así como la edad, el sexo, la frecuencia de hemodiálisis, el tiempo que se realizaba el procedimiento. Tablas esenciales en las que se asociaron los niveles de apolipoproteínas con la presentación de eventos cardiovasculares.

Respecto al análisis estadístico los datos fueron sometidos a las medidas de tendencia central como la media. Para determinar la confiabilidad y validez del indicador Apo A/Apo B, se calculó la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Negativo. Así como el Riesgo Relativo y el Riesgo Atribuible de la prueba en relación a la presentación de eventos cardiovasculares.

La información fue comparada con la reportada por otros autores y se esbozó una explicación de los hallazgos obtenidos en nuestra población. Se elaboraron las conclusiones en concordancia con los objetivos del trabajo, planteándose recomendaciones útiles para mejorar el seguimiento y control de los hemodializados

VI.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla N° 01.- Etiología de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Diagnóstico	Nº	%
Glomerulo Nefritis Difusa Crónica	8	26,66
Nefropatía Diabética	7	23,33
Nefritis Tubulo Intersticial Crónica	6	20,00
Nefropatía Hipertensiva	5	16,66
Nefropatía Lúpica	2	6,66
Nefropatía Gotosa	1	3,33
Nefropatía Secundaria a Timoma	1	3,33
Total	30	100,00

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

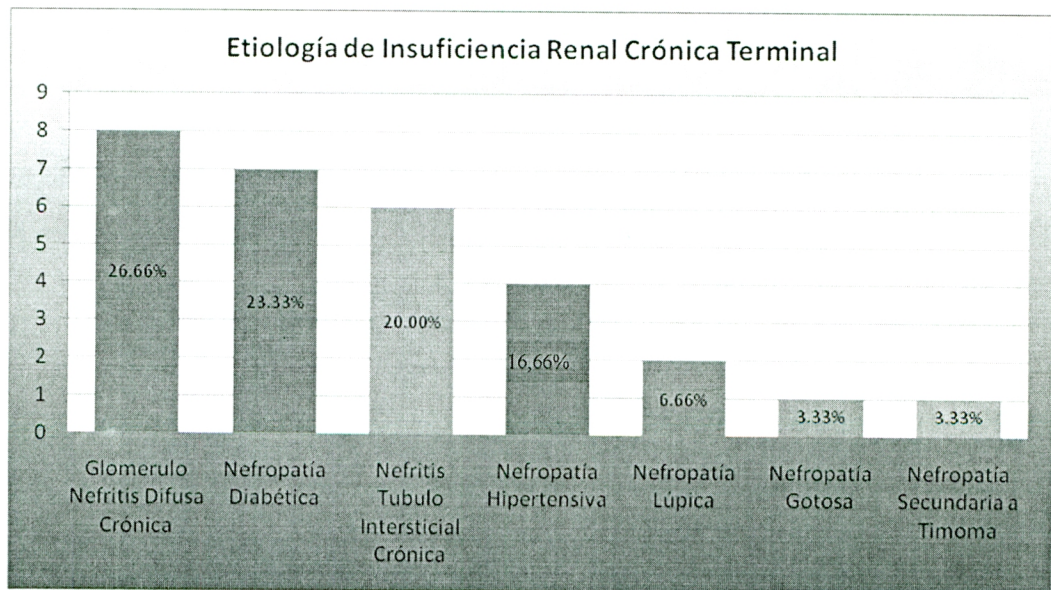


Figura N° 01.- Etiología de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N°02.- Clasificación según Sexo, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Sexo	Nº	%
Masculino	16	53,33
Femenino	14	46,66
Total	30	100,00

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

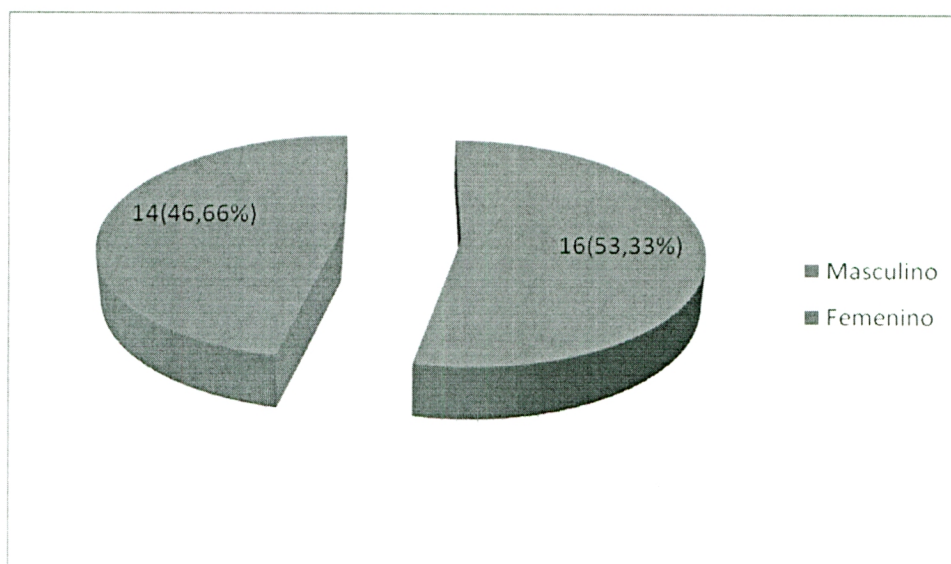


Figura N° 02.- Clasificación según Sexo, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Tabla N°03.- Clasificación según grupos etáreos, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Grupo Etáreo	Nº	%
40-49	5	16,66
50-59	8	26,66
60-69	12	40,00
70-79	5	16,66
Total	30	100,00

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

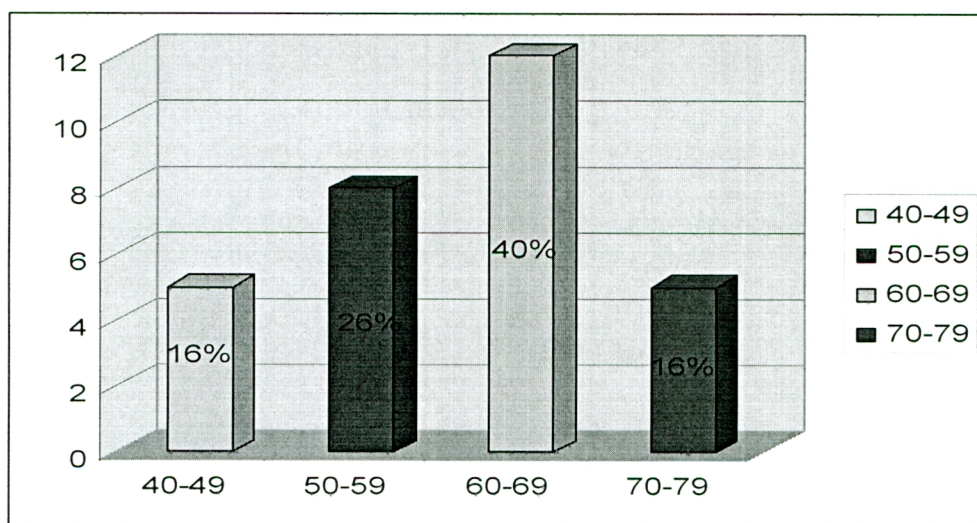


Figura N° 03.- Clasificación según grupos etáreos, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Tabla N°04.- Clasificación según tiempo en hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Nº años	Nº pacientes	%
1-5	5	16,66
5-10	24	80,00
> 10	1	3,33
Total	30	100,00%

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

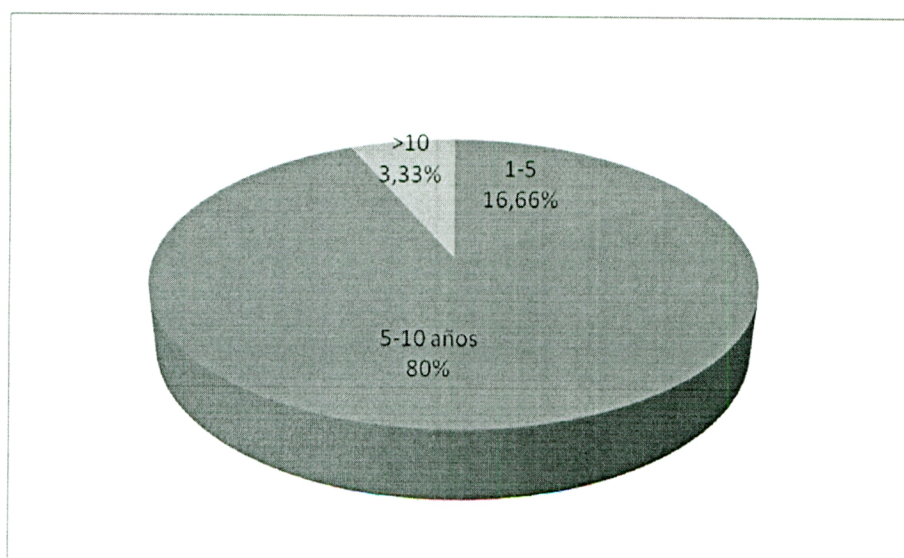


Figura N°04.- Clasificación según tiempo en hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Tabla N°05.- Clasificación según frecuencia de hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Nº veces semana	Nº pacientes	%
< 3	3	10,00
3	25	83,33
> 3	2	6,66
Total	30	100,00%

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

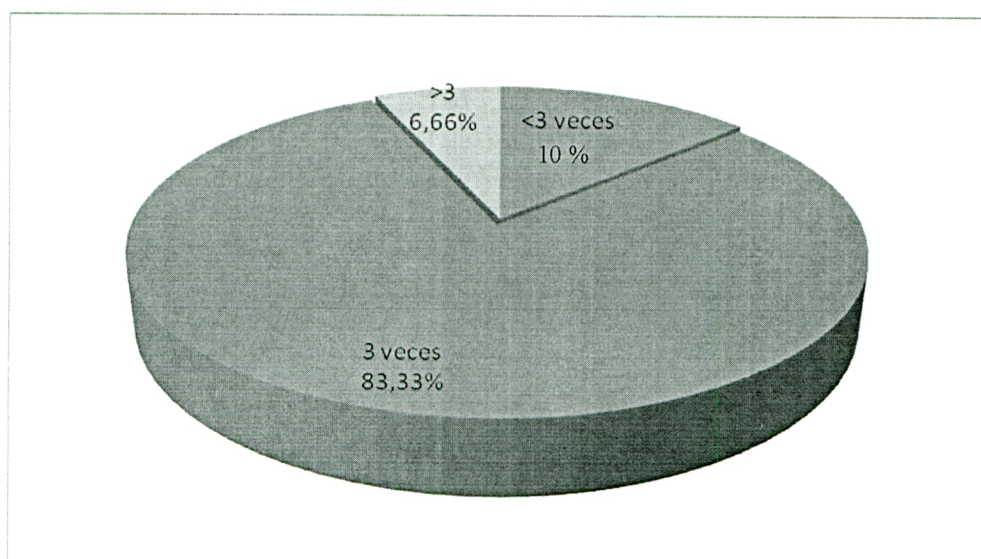


Figura N°05.- Clasificación según frecuencia de hemodiálisis, de pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Tabla N°06.- Rangos de Apoliproteínas establecidos como adecuados, para los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

LIPIDOS	Rango
ApoA	1,04-2,02 gr/L
ApoB	0,66-1,33 gr/L
Apo A/ApoB	>1,6

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

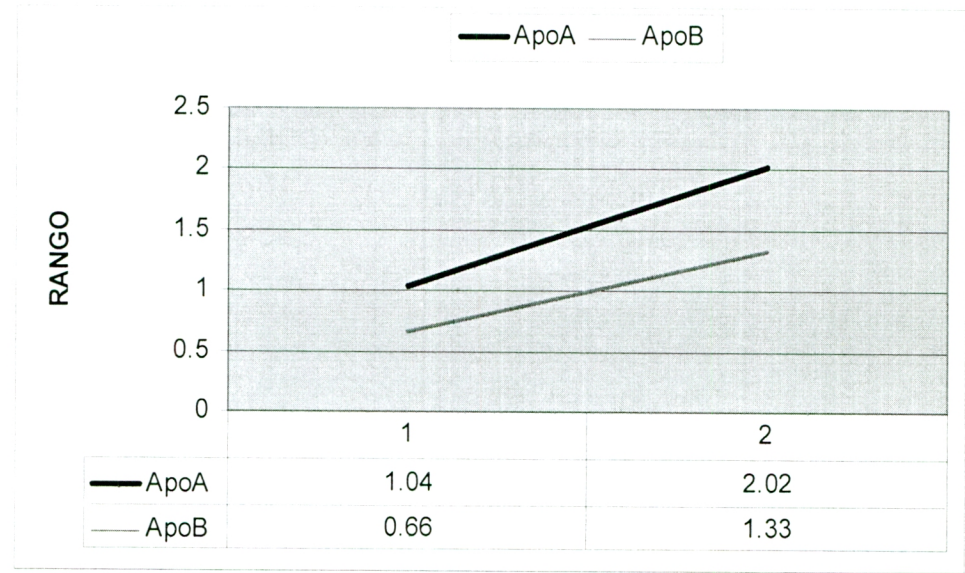


Figura N°06.- Rangos de Apoliproteínas establecidos como adecuados, para los pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N° 07.- Porcentaje de pacientes hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares, en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Complicaciones Cardiovasculares	Nº pacientes	%
Con complicaciones	4	13,33
Sin complicaciones	26	86,66
Total	30	100,00

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga



Figura N° 07.- Porcentaje de pacientes hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares, en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008

Tabla N° 08.- Valores promedio del índice de riesgo ateromatoso (ApoA/ApoB), en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Complicaciones Cardiovasculares	Indice ApoA/ApoB
Con complicaciones	1,22
Sin complicaciones	2,09
Promedio indice Apo/ApoB	1,66

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

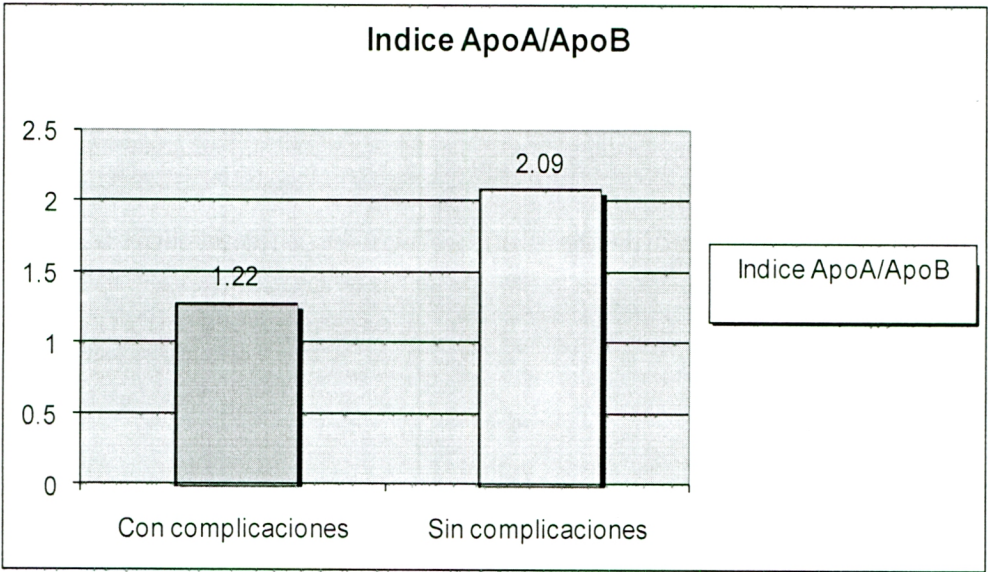


Figura N° 08.- Valores promedio del índice de riesgo ateromatoso (ApoA/ApoB), en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N° 09.- Tipo de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tipo de Complicación	N°Pacts.	Indice ApoA/ApB
Cardiomiopatía Isquémica Crónica	01	1,05
Angina Aguda Pectoral	01	1,22
Insuficiencia Coronaria y cambios EKG	01	1,51
Cardiopatía Coronaria Crónica	01	1,13
Total casos/ Promedio Indice ApoA/ApoB	04	1,22

Fuente: Pacientes hemodializados del H. Almanzor Aguinaga

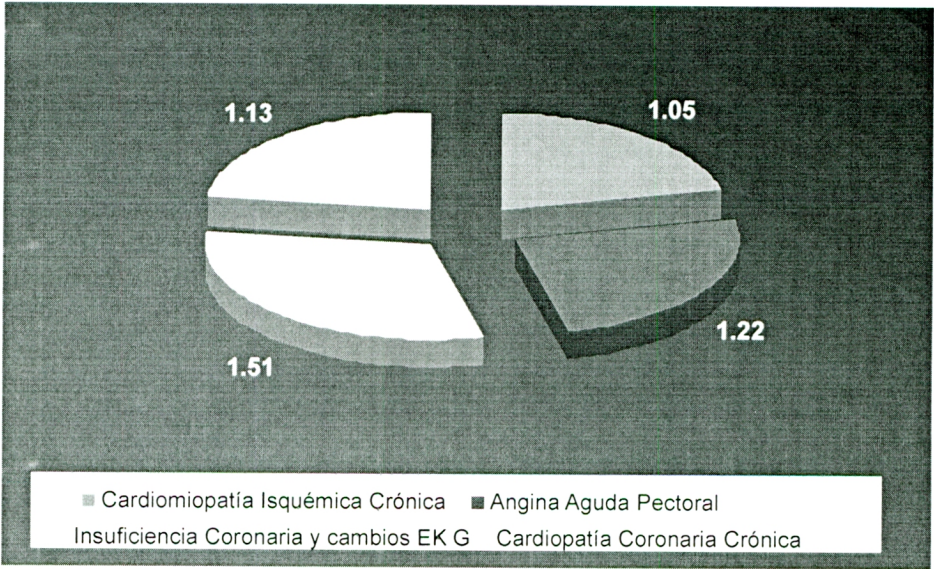


Figura N° 09.- Tipo de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N° 10.- Relación entre índice ApoA/ApoB y presencia de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Indice ApoA/ApoB	Con Enferm. CV	SinEnfermedad CV
Con alteración	4(VP)*	3(FP)**
Sin alteración	0(FN)***	23(VN)****
Total	4	26

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

VP*= Verdaderos Positivos.
 FP** =Falsos Positivos
 FN*** =Falsos Negativos.
 VN****=Verdaderos Negativos

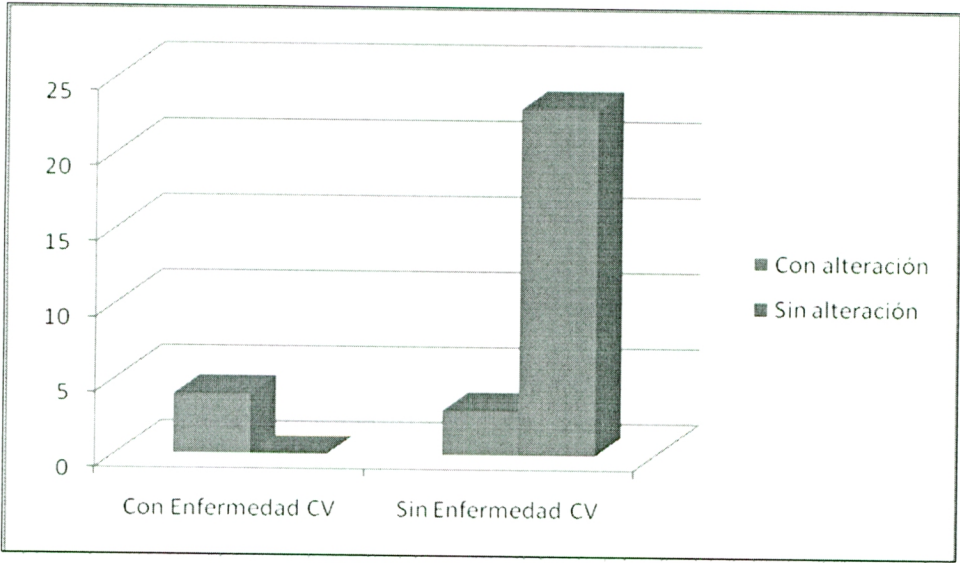


Figura N° 10.- Relación entre índice ApoA/ApoB y presencia de complicaciones cardiovasculares, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N° 11. Valores diagnósticos del índice ApoA/ApoB, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Valor Diagnóstico	Valoración porcentual
Sensibilidad	100,00%
Especificidad	88,46%
Valor Predictivo Positivo	57,14%
Valor Predictivo Negativo	100,00%

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

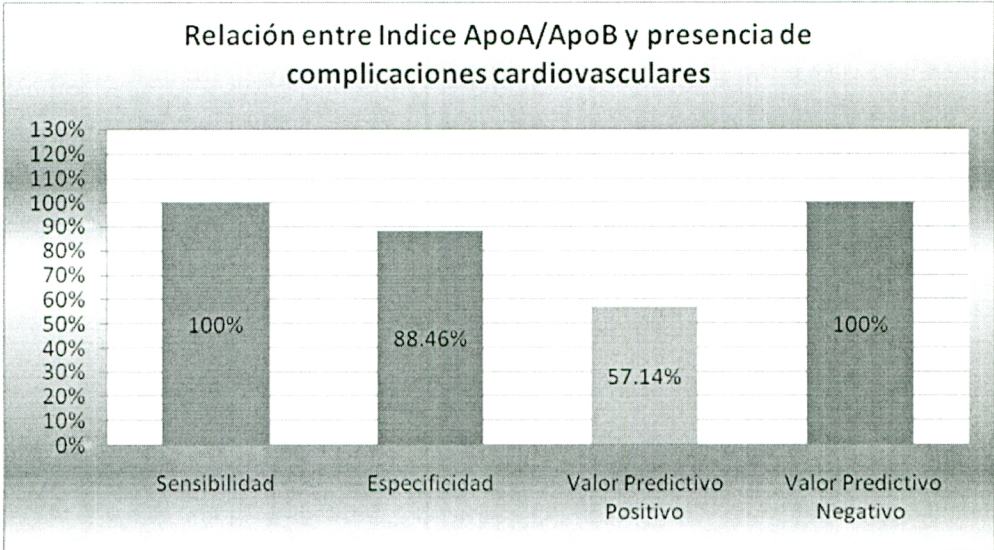


Figura N° 11. Valores diagnósticos del índice ApoA/ApoB, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tabla N° 12 Valoración de riesgo del índice ApoA/ApoB, en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Enero-Diciembre 2008.

Tipo Riesgo	Valoración
Riesgo Relativo(RR)	8,6
Riesgo Atribuible	88,5%

Fuente: Pacientes hemodializados H.Almanzor Aguinaga

RIESGO RELATIVO = $\frac{\text{Prevalencia entre expuestos}}{\text{Prevalencia no expuestos}}$

Si RR < 1	Entonces no existe relación entre la causa y efecto, en este caso entre la alteración del índice ApoA/ApoB y las complicaciones cardiovasculares.
Si RR = 1	Las complicaciones cardiovasculares disminuyen, cuando no hay alteraciones del índice ApoA/ApoB
Si RR > 1	Las complicaciones cardiovasculares se incrementan con las alteraciones del índice ApoA/ApoB.

DISCUSIÓN

Al analizar la etiología de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal en los hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Las principales causas estuvieron representadas por enfermedades crónico-degenerativas, como la Glomerulo Esclerosis y la Nefritis Tubulo Intersticial; así como la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial. Patologías similares a las reportadas por diversos estudios, como el de Bonet y colaboradores realizado en La Habana Cuba, que encontraron Glomerulonefritis, Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial y Riñón Poliquístico.^{20(ob.Cit.)}

Valdivia Arencibia Julio, realizó la Tesis Doctoral: “Factores de riesgo para la supervivencia en pacientes renales crónicos en hemodiálisis y trasplante renal” en La Habana, publicada el 2007. Encontró a la Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus tipo II como las principales causas de IRCT y en tercer lugar las Glomerulopatías.²⁹

En Uruguay, Baldovinos del Centro de Nefrología del Hospital Clínicas de Montevideo, investigó a 65 pacientes sometidos a hemodiálisis crónica (con un promedio de edad de 63 años). Reportó las etiologías más frecuente de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal: Nefropatía Vascular (39%), Glomerulopatías Primitivas (15%), Diabetes Mellitus(12%), Nefropatía Tubulo Intersticial (11%) y otras etiologías (23%).³⁰

En el Perú según el Registro Nacional de Hemodiálisis, las causas de Insuficiencia Renal Crónica son: Diabetes Mellitus (30%), Hipertensión Arterial (30%), Glomerulonefritis(30%) y otras (10%).^{22(ob.Cit.)}

Respecto al sexo, encontramos proporcionalidad entre masculino y femenino; dato concordante con la distribución poblacional nacional y regional. Los grupos etáreos con mayor distribución porcentual son los de 60-69 años, rangos sobre las que mayormente inciden este tipo de enfermedades crónico-degenerativas. La edad es un factor pronóstico que influye de manera significativa, sobre la morbilidad y la mortalidad en la población en general y los pacientes con IRCT.

El incremento de la expectativa de vida de las personas predispone a una mayor exposición a factores nefrotóxicos que implican deterioro vascular renal, con más susceptibilidad para la IRCT. Resulta necesario un despistaje y tratamiento precoz e integral en las personas a partir de los 60 años. En la medida en que se incrementen el diagnóstico y el seguimiento adecuado de todas las complicaciones y riesgos, la edad promedio de los pacientes en hemodiálisis debe aumentar.^{29(ob.Cit.)}

En nuestro estudio la edad promedio de los hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares fue de 64,25 años, no existieron diferencias significativas con la de los que no presentaron complicaciones que fue de 63,45 años.

En relación al tiempo en hemodiálisis, nuestra población estuvo en rangos de cinco a diez años en hemodiálisis. El promedio de años en hemodiálisis de los pacientes que presentaron complicaciones

cardiovasculares fue de 6 años y el de los que no presentaron complicaciones de 5,7 años. Salgueira en el Hospital Universitario Virgen de la Macarena en Sevilla España encontró un promedio de 83 meses (6,9 años), similar a los de nuestro estudio. El bajo porcentaje de donación para el trasplante de riñón, obliga a los pacientes nefrópatas a continuar dependiendo del procedimiento hemodialítico.³¹

Referente a la frecuencia con que se realiza el procedimiento, encontramos que en nuestro hospital, la mayoría se hemodializa tres veces por semana (este es el protocolo que se sigue en la mayoría de los centros de hemodiálisis en el Perú).

A nivel internacional, los estudios actuales refieren que la Hemodiálisis Diaria (HDD), 6-7 días a la semana (con una duración de dos a tres horas) previene la Hipertensión Arterial debido a que hay un mejor control del volumen extracelular; con disminución del índice de masa del Ventrículo Izquierdo. Resulta más adecuada que la clásica metodología de tres veces por semana que ocasiona a veces un lapso de 72 horas sin hemodiálisis los feriados de fin de semana.³²

En la presente investigación de un total de 30 hemodializados, 4 (13,33%) presentaron complicaciones cardiovasculares. Si comparamos con otros países vemos que este porcentaje es menor a los encontrados en Polonia, donde Lisowska y colaboradores realizaron en la Universidad de Bialystok (Departamento de Cardiología) un estudio en 114 pacientes con Enfermedad Renal Crónica; el 40% presentó Enfermedad Coronaria y un 15% Disfunción Diastólica del Ventrículo Izquierdo.³³

Miller y colaboradores realizaron en Estados Unidos un estudio transversal de cohorte en 185 hemodializados, reportaron como complicaciones 48,1% de Patología Cardiovascular y 35,7% de complicaciones relacionadas con Diabetes Mellitus.³⁴

En Uruguay, Ventura realizó un trabajo de investigación bibliográfico de diversos autores y relacionó la Hipertrofia Ventricular Izquierda y el Infarto Agudo de Miocardio con la Enfermedad Renal Crónica. Utilizó a la microalbuminuria y la estimación de filtrado glomerular para clasificar el estadio de la Enfermedad Renal y definir el pronóstico Cardiovascular.³⁵

En Argentina Mastrapasqua y colaboradores realizaron una investigación en el Servicio de Nefrología Diálisis y Transplante del Hospital Privado de la Comunidad de Mar del Plata, y entre las causas de internamiento de hemodializados reportaron: Falla Ventricular Izquierda, Hipervolemia, Edema Agudo de Pulmón, Cardiopatía Isquémica, Pericarditis, Crisis Hipertensiva, Arritmias y Bloqueo de la Conducción. Finalmente entre las causas de muerte, las cardiovasculares (41%) e infecciosas (14%).³⁶

La Dra. Campaña Neri y colaboradores realizaron un estudio transversal a veinte pacientes hemodializados con edades entre 5 y 19 años en el Servicio de Nefrología del Hospital del Centro de La Habana. El 50% presentaron Hipertrofia Ventricular Izquierda y niveles de colesterol alto.³⁷

Las diferencias entre el bajo porcentaje de complicaciones

cardiovasculares de nuestros pacientes y las cifras de otros trabajos, tienen que relacionarse con el riesgo cardiovascular graficado en el índice ApoA/ApoB que presentó nuestra población, con un promedio adecuado de 1,66.

Incluso, si queremos calcular el riesgo segmentado vamos a encontrar que el índice de los pacientes con complicaciones cardiovasculares, fue de 1,22 (menor al promedio de todo el grupo y por supuesto menor al adecuado); pero no es inferior a 1,1 que es el que otorga 50% más probabilidad de riesgo cardiovascular. En cambio el indicador de los 26 hemodializados que no presentaron complicaciones fue de 2,09, óptimo y muy por encima del ideal de acuerdo a lo señalado por Angel y Angel.^{17(ob.Cit.)}

Okubo y otros investigadores realizaron en Tokio Japón, un estudio en sujetos con IRCT y encontraron una disminución de Apo A-I en cerca de un 30% y Apo A-II en un 44% de ellos.³⁸

Miller realizó un trabajo experimental en Estados Unidos, reportó un incremento de Apo B y LDL en hemodializados. Señala que la deficiencia de receptores para la lipoproteína de baja densidad está asociada a un incremento de Apo B-100.³⁹

Bonet comparó dos grupos, el primero con Enfermedad Cardiovascular mostró una disminución de ApoA y aumento de ApoB; en comparación con el otro grupo sin patología cardiovascular que no presentó alteraciones en las apolipoproteínas.^{20(ob.Cit.)}

Los tipos de complicaciones cardiovasculares que encontramos en nuestros pacientes, fueron las siguientes:

Un caso de Cardiomiopatía con Isquemia Crónica y Fibrilación Auricular Paroxística, la misma que se presentó cuando el paciente tuvo un indicador de 1,05.

El segundo paciente con Angina Aguda Pectoral, HTA no controlada y Ateroma Carotídeo Bilateral (índice 1,22).

Otro hemodializado presentó Síndrome de Insuficiencia Coronaria Aguda, con cambios electrocardiográficos como desnivel inferior ST en V4-V8 (índice 1,51).

Finalmente un caso de Cardiopatía Coronaria Crónica operado en el Instituto Nacional del Corazón (INCOR), que además presentó Insuficiencia Vascular periférica (índice 1,13).

Vásquez y colaboradores realizaron en los Servicios de Cardiología y Nefrología del Complejo Hospitalario de Jaén España, un seguimiento de siete años a 164 pacientes con un promedio de edad de 65 años; encontrando que el 3% desarrollaron Fibrilación Auricular.⁴⁰

Comparando nuestros resultados con el de Arencibia realizado en Pinar del Río entre los años 2002 y 2003, las etiologías de las complicaciones fueron similares. La Cardiopatía Isquémica ocupó el primer lugar, seguido del Edema Agudo de Pulmón e Hipertrofia Ventricular Izquierda.^{23(ob.Cit.)}

Por otro lado Cornejo en el Hospital Nacional del Cusco, encontró Hipertrofia Ventricular Izquierda e Hipertensión Arterial como

complicaciones. Es evidente que los hemodializados de Chiclayo en su mayoría adolecen de patología localizada en la microcirculación, más que en el músculo cardíaco en sí (no se diagnosticó Hipertrofia Ventricular Izquierda).

Ritz en una conferencia dictada en la Universidad Católica de Chile menciona que las principales complicaciones que se presentan en hemodializados son Enfermedad Coronaria, Hipertrofia Ventricular Izquierda, Enfermedad Microvascular del Corazón y Disminución de Elasticidad de las Grandes Arterias. Explica que el paciente renal tiene menos tolerancia a la isquemia, ya que la reserva coronaria (diferencia entre el flujo sanguíneo basal y el máximo), se encuentra reducida a causa de la anemia (que causa vasodilatación y usa parte de la reserva coronaria). Así como de la Hipertrofia Ventricular Izquierda (aumenta la resistencia vascular análoga a la Estenosis Aórtica).⁴¹

Al evaluar la Sensibilidad de nuestra prueba diagnóstica fue de 100%, lo que quiere decir que el índice de riesgo ateromatoso ApoA/ApoB, tuvo la máxima capacidad de detectar a todos los hemodializados que presentaron complicaciones cardiovasculares. En la tabla número nueve se evidencia que todos los hemodializados con complicaciones, tenían el indicador por debajo de lo aceptable (menor de 1,6) y no existieron falsos negativos; el análisis tiene máxima sensibilidad.

Por otro lado, la Especificidad (capacidad de la prueba de detectar a los hemodializados que no tuvieron complicaciones) fue de 88,46%. Debido a que tres pacientes que no tuvieron complicaciones, presentaron

índices menores a 1,6 (falsos positivos). Esto demuestra que la prueba tiene mayor utilidad para detectar una complicación, que para asegurar que el paciente hemodializado esté exento de presentarla.

Si queremos evaluar el Valor Predictivo Positivo (VPP), que es la capacidad de predecir qué pacientes van a presentar eventos cardiovasculares en el futuro. Los Verdaderos Positivos fueron cuatro hemodializados (pacientes que presentaron el indicador menor de 1,6 y sí tuvieron complicaciones cardiovasculares). Existieron tres asegurados que a pesar de tener el indicador menor de 1,6, no presentaron complicación alguna (Falsos Positivos). Aplicando la fórmula de Gwet para el cálculo del VPP nos resulta 57,14%, se interpreta que 57 de cada 100 hemodializados tienen la probabilidad de presentar complicaciones cardiovasculares cuando su indicador es menor al esperado (tuvo un valor predictivo positivo para detectar algún evento Cardiovascular).⁴²

También es importante calcular el Valor Predictivo Negativo(VPN): capacidad de la prueba para descartar la presentación de complicaciones. Se encontraron 23 hemodializados con un indicador ApoA/ApoB mayor de 1,6 sin eventos Cardiovasculares (Verdaderos Negativos) y ningún hemodializado con un índice ApoA/ApoB adecuado tuvo evento cardiovascular (Falsos Negativos=0). Existe el 100% de probabilidades que hemodializados con índice ateromatoso adecuado no presente alteraciones cardiovasculares.

Touzard en una revisión realizada en Cuba sobre 103 casos y controles, concluyó que para la predicción de Cardiopatía Isquémica la

prueba más ventajosa fue Apo B; señalando una asociación significativa entre niveles altos de Apo B y Enfermedad Cardiovascular.⁴³

Respecto al Riesgo Relativo que es la asociación existente entre la alteración del índice Apo A/Apo B y la presentación de Enfermedad Cardiovascular, encontramos un valor de 8,6 (mayor a 1). Entonces el riesgo relativo es altamente significativo, lo que indica un incremento de las complicaciones cardiovasculares, conforme se presenten las alteraciones del índice ApoA/ApoB.

En relación al Riesgo Atribuible, el valor de 0,885 indica que de cada 100 hemodializados, más de 88 complicaciones cardiovasculares podrían ser evitadas si se utilizara el indicador Apo A/Apo B; como un parámetro de control de las alteraciones lipídicas que conllevan a la formación de la placa ateromatosa .

En cuanto a la Validez de la prueba niveles de Apolipoproteínas, ésta fue capaz de medir el Riesgo Ateromatoso. Analizando la Validez de Contenido, la prueba está diseñada en base a reactivos que son anticuerpos contra las apolipoproteínas. Este método es más exacto que el utilizado para el dosaje del perfil lipídico (colesterol con sus fracciones y triglicéridos), basados en reacciones químicas indirectas que producen una intensidad de color (fotocolorimetría).

La Validez de Criterio, que denota la relación entre la prueba y una variable externa o criterio (Riesgo ateromatoso); radica fundamentalmente en que el índice Apo A/Apo B ya ha sido estandarizado por expertos como Angel y Angel y sus valores son aceptados internacionalmente. Tiene

relación inversa con el criterio: cuanto menor sea el índice, mayor será el riesgo.

Este tipo de validez supone la comparación de los resultados con los obtenidos por la clásica forma de detectar las complicaciones cardiovasculares, con la ayuda de la clínica y exámenes como el cateterismo, la ecocardiografía y otros estudios de imagenología denominados pruebas de referencias (patrón de oro o *gold- standard*). La comparación se suele expresar con los índices de Sensibilidad y Especificidad, o combinaciones de éstos como los Valores Predictivos Positivos y Negativos.⁴⁴

La Confiabilidad representada por el grado de uniformidad con que la prueba cumplió con su contenido, se logró realizando dosajes secuenciales cada cuatro meses para minimizar el error aleatorio. Dichas mediciones fueron sometidas a un análisis de varianza (ANOVA): entre los tres análisis realizados a cada paciente hemodializado no existen diferencias significativas entre sí; tampoco con el promedio total de cada paciente (Anexo G).

El error sistémico se neutralizó utilizando el equipo automatizado con reactivos de marca y lote uniforme. El sesgo del investigador se evitó ya que el Tecnólogo Médico que se encargó de procesar la muestra, desconocía los hallazgos clínicos que iban presentando los pacientes hemodializados. Las mediciones se realizaron independientemente del registro de las complicaciones y se describieron con claridad los criterios de inclusión y exclusión.

El proceso diagnóstico intentó clasificar a los pacientes hemodializados, entre los que presentaron la complicación cardiovascular y aquellos que no la tuvieron; para monitorear la evolución de los mismos. La t de student (t de promedios), comprobó que entre los dos grupos existe una diferencia significativa entre sus promedios (Anexo H).

El diagnóstico oportuno dará inicio a un proceso de toma de decisiones relacionadas con el pronóstico y la elección de un tratamiento. El presumir un diagnóstico supone la integración de resultados de numerosas fuentes de información, típicamente se establece a partir de una combinación de información proveniente de la entrevista, la Historia Clínica y los procedimientos de exploración cardiovascular.^{44 (ob. Cit)}.

Lo ideal sería realizar un estudio multicéntrico en varios hospitales y centros de hemodiálisis, para tener una muestra mayor proveniente de diferentes realidades y regiones del país. Para ello se necesita que los médicos encargados del control de los hemodializados, conozcan la utilidad de la prueba y se incluya en las Guías Clínicas de control de este tipo de pacientes.

Aparte de las apolipoproteínas han surgido últimamente otros marcadores de riesgo cardiovascular en los hemodializados, como son la Homocisteína y el Fibrinógeno, el primero es un aminoácido derivado de la Metionina. Niveles moderados de Homocisteína se asocian con Enfermedad Oclusiva Arterial. En pacientes en hemodiálisis estos niveles están muy elevados (3-4 veces superiores a la población en general) y la prevalencia de Homocisteína alcanza el 85-90%.

Otro factor emergente es el Fibrinógeno, que juega un papel trascendental en la cascada de coagulación y aumenta la viscosidad sanguínea. Es un reactante de fase aguda y sus niveles se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes renales. Los niveles están aumentados en hemodializados y disminuye tras el trasplante renal.

Melero y colaboradores estudiaron 28 pacientes dializados en Murcia España y encontraron niveles elevados de Homocisteína y Fibrinógeno, aunque no investigaron la incidencia de Enfermedad Cardiovascular.⁴⁵

En resumen se puede aseverar que la población de hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008 estuvo relativamente protegida del riesgo cardiovascular debido a que mantuvo niveles adecuados de apolipoproteínas (graficado en el índice Apo A/Apo B), el mismo que demostró su utilidad como predictor de riesgo.

Lo importante sería a través de una investigación posterior, el descubrir los factores que protegerían a nuestra población para poder difundirlos y aplicarlos a otros centros asistenciales que tengan responsabilidad sobre el tratamiento de hemodializados. Dentro de los antecedentes habría que profundizar los aspectos genéticos nutricionales y socioeconómicos de los pacientes de dicho nosocomio.

CONCLUSIONES

- ❖ Los niveles de apolipoproteínas en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008 estuvieron en valores adecuados (promedio 1,66).
- ❖ La incidencia de Enfermedad Cardiovascular en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008 fue baja (13,33%).
- ❖ Existió relación entre los niveles de Apolipoproteínas y Enfermedad Cardiovascular en pacientes hemodializados del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo durante el 2008.

RECOMENDACIONES

- ❖ Mantener los niveles de Apolipoproteínas dentro del perfil de análisis solicitados a los pacientes hemodializados.
- ❖ Continuar con el monitoreo de Enfermedades Cardiovasculares en hemodializados.
- ❖ Utilizar los niveles de apolipoproteínas como un factor de comparación de riesgo entre los diferentes Centros de Hemodiálisis de la Seguridad Social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS

- 1.- Tsuchida M, Estremadoyro L. 1999. INFLUENCIA DE INGESTA PROTEICA INICIAL EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN HEMODIÁLISIS. Lima. Rev. Médica Herediana. 10(2):69-75.
- 2.- García M, Grinyó J. 2000. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA FUNCIÓN RENAL. En Farreras-Rozman. Medicina Interna. Decimocuarta Edición. 1030-31
- 3.- BACLORICK P, LEVY R, RIFKIND B. 2002. LIPIDS AND DISLIPOPROTEINEMIAS. In Henry Jhon. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Nineteenth Edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company: 195-219
- 4.- Leticia B, Lanfranco M, Bresciani P, Alejandro M, Berg G, Argeron M, Pizzolab M. 2005. APOLIPOPROTEÍNAS A-I EN NEFROPATÍAS, Y SU RELACIÓN CON EL STATUS RENAL Y LAS MICOPROTEÍNAS URINARIAS. Acta Bioquímica Latinoamericana. 39(3): 279-83.
- 5.- SRINIVASAN S AND BERENSON G. 2001. APOLIPOPROTEINS B AND A-I AS PREDICTORS OF RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE. The Lancet . Dec. 15; 358:2012-2013
- 6.- ELIKIR B. 2003. ACTUALIZACION DE LAS GUIAS DE TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON DIABETES EN ETAPA DE PREDIALISIS, HEMODIALISIS, DIALISIS PERITONEAL Y TRANSPLANTE. Rev. Nefro. Dial. y Transpl. 23(2).59-69.
- 7.- ENAGELIA G, PROGRA I, GEORGIA L, KAMBARONITH M, PAPAPOULOU I, KOSTOS I, SAMBOLOS I, VASSILIS A. 2001. ARTERIAL HYPERTENSION IS ASSOCIATED WITH INCREASED LIPOPROTEIN (A) LEVELS IN END-STAGE RENAL DISEASE PATIENTS. Hemodial. Int. 5:66-69.
- 8.- GOTTO A, BRINTON E. 2004. ASSESING LOW LEVELS OF HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL AS A RISK FACTOR IN CORONARY HEART DISEASE. J. Am. Coll Cardiol. 43:717-724.
- 9.- MATHR S, DEAVARAY S, JIOLAN I. 2002. ACCELERATED ATHEROSCLEROSIS, DYSLIPIDEMIAN AND OXIDATIVE STRESS IN END-STAGE RENAL DISEASE. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. Mar; 11(2):141-147.

- 10.- USBERTI M, GERARDI G, GAZZOTTI R, BENEDINI S, ARCHETTI S, SUGHERINI L, VALENTINI M, TIRA O, BUFANO G, ALBERTINI A, DI LORENZO D. 2002. OXIDATIVE STRESS AND CARDIOVASCULAR DISEASE IN DIALYZED PATIENTS. *Nephron* . May . 91(1):25-33.
- 11.- CHERTOW G, BURKE S, REYIE P. 2002. FOR THE TREAT TO GOALK WARKING GROUP: SVELAMER ATTENUATES THE PROGRESSION OF CORONARY AND AORTIC CALCIFICATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS. *Kidney* . 62:245-252.
- 12.- WRIGHT R, READER G, HERCOY C, ALBRIGHT R, WILLIAMS B, DORVAK D, MILLER W, MURPHY J, KOPEKY S, JAFFE A. 2002. ACUTE MYOCARDIAL INFARTION AND RENAL DYSFUNCTION. A HIGH-RISK COMBINATION. *Annals of Internal Medicine*. Oct 1; 137:563-570.
- 13.- BATER P, KASTELEIN J. 2006. TARGETING CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN FOR THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *J. Am. Coll. Cardiol*. 47:492-499.
- 14.- PRICHARD SARAH. 2003. IMPACT OF DYSLIPIDEMIAN IN END-STAGE RENAL DISEASE. *J.Am.Soc.Nephrol*.14: 315-320.
- 15.- NOSRATOLA V, HAND M. SCHOLARY. 2006. REVIEW MECHANISMS OF DISLIPIDEMIA OF CHRONIC RENAL FAILURE. *Hemodialysis International*. Jan 1; 10:1
- 16.- EXPERT PANEL ON DETECTION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (ADULT TREATMENT PANEL III). 2001. EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL COLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). *JAMA*. 285:2486-2497.
- 17.- Angel G, Angel M. 2000. INTERPRETACIÓN CLÍNICA DE ANÁLISIS DE LABORATORIO: Sexta Edición. Bogotá. Editorial Médica Interamericana. 64-70:120-121.
- 18.- WALLDIURS G. 2001. HIGH APOLIPOPROTEIN B, LOW APOLIPOPROTEIN A-I, AND IMPROVEMENT IN THE PREDICTION OF FATAL MYOCARDIAL INFARCTION (AMORIS STUDY): A PROSPECTIVE STUDY. *The Lancet* . Dec.15: 358:2026-2033.
- 19.- RIDKER P, RIFIN N, COOK N, BRADWIN G, BURING J. 2005. NON-HDL CHOLESTEROL, APOLIPOPROTEINS A-I Y B100, STANDARD LIPID MEASURES, LIPID RATIOS AND CRP AS RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR DISEASE IN WOMEN. *JAMA*. 294:326-333.

- 20.- Bonet L, Alvarez R, Pérez-Oliva J, Martínez L, Boleda L. 1997. PERFIL SÉRICO DE LÍPIDOS Y APOLIPROTEÍNAS A-I Y B EN PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO HEMODIALÍTICO. Rev. Cubana invest.biomed.16(2):116-123.
- 21.- Ochoa-Sosa G, Mondragón G, Zamora J, Cardoso G, Herrera J, Posada C. 1998 . LIPOPROTEÍNA (A) Y LÍPIDOS EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y EN TRASPLANTE RENAL. Rev. Invest. Clin. 50(4) : 302 – 306.
- 22.- Di Bernardo J, De la Vega V, Urteaga L, Surdel G, Di Bernardo G. 2004. ALTERACIONES LIPÍDICAS EN HEMODIALIZADOS EN CORRIENTES ARGENTINA. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas.
- 23.- Arencibia L, Rodríguez L, Arencibia F, Serrano A, De la Cruz, S. 2004. FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES BAJO DIÁLISIS PERITONEAL. Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias. 3(4):73-80.
- 24.- Piazza A. 2002. LA HEMODIÁLISIS EN EL PERÚ. Academia Nacional de Medicina del Perú. Trabajo de incorporación como Académico de Número. Lima
- 25.- Hurtado A. 2007. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL Y FACTORES DE RIESGO EN EL PERÚ. Ministerio de Salud del Perú. Lima
- 26.- Pereda C. 2006. SALUD RENAL EN ESSALUD. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Centro de Hemodiálisis de EsSalud. Lima.
- 27.- Cornejo B, Avila J, Nieto R. 2002. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: PREVALENCIA DE HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA EN PACIENTES HEMODIALIZADOS HNSE ESSALUD CUSCO-2002. SITUA. 11(21):44-46.
- 28.- Purizaga N. 2004. NIVELES LIPÍDICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y HEMODIALIZADOS DEL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO-ESSALUD. JULIO-DICIEMBRE 2003. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Tesis para optar el Título de Médico Especialista en Patología Clínica. Lambayeque.
- 29.- Valdivia J. 2007. FACTORES DE RIESGO PARA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES RENALES CRÓNICOS EN HEMODIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL. CIMEQ.1995-2004. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicos. Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón. La Habana-Cuba.

- 30.- Baldovinos G, Petraglia P, Larve B, Alvarez A, Mizraji R, Sanz A, Ferrero M, Moreno M, Nin M, Gonzales F. 2002. CARDIOPATIA ISQUEMICA EN PACIENTES EN HEMODIALISIS CRONICA. Nefrología. 23(1).
[on line] [citado 2009-05-09]. Disponible en <http://www.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?IP=30>.
- 31.- Salgueira M, Milán J, Moreno R, Amur J, Areté N, Jiménez E, Palma A. 2005 INSUFICIENCIA CARDIACA Y DISFUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES EN HEMODIALISIS:FACTORES ASOCIADOS. Nefrología. 25(6).
- 32.- López J, Cofre R, Rodríguez P, Amann R, Fernández R, Pérez R. 2004. EFECTOS DE LAS DIVERSAS TECNICAS DE HEMODIALISIS Y HEMOFILTRACION SOBRE LA HIPERTENSION ARTERIAL Y RIESGO CARDIOVASCULAR. Nefrología 24(1):62-63.
- 33.- LISOWSKA A, MUSIAL W, ROCZNIKI. 2004. HEART FAILURE IN THE PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. Annales Academiae Medical Bialostocensis. 49
- 34.- MILLER L, HOPMAN W, GARLAND J, JEATES K, PILKEY R. 2006. CARDIOPROTECTIVE MEDICATION USE IN HEMODIALYSIS PATIENTS. Can. Cardiol. 22(9):755-760.
- 35.- Ventura E. 2006. RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Rev.Urug.Cardiol. 21(2):1-26.
[on line] [citado 2009-08-01]. Disponible en http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0797-000482006000200007&script=sci_art.
- 36.- Mastrapascua S, Mosla P, Rubio A, Introzzi A. 1997. HEMODIALISIS CRONICA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS. Rev. Nefrol. Diálisis y Transpl. 4:19-24.
- 37.- Campaña N, Carballés F, Florín J, Betancourt A, Campaña E, Durán D. 2003. ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES EN HEMODIALISIS. Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana. Cuba. [on line] [citado 2009-07-30]. Disponible en http://www.bvs.sld.cu/revistas/ped/vol75_4_03/ped01403.htm.
- 38.- OKUBO K, IKEWAKI K, SAKAI S, TODA N, KAWAGUCHI Y, MOCHIZUKI S. 2004. ABNORMAL HDL , APOLIPOPROTEIN A-I AND A-II KINETICS IN HEMODIALYSIS PATIENTES; A STABLE ISOTOPE STUDY. Journal of the American Society of Nephrology. 15:1008-1015.